

⑮ 公開特許公報 (A) 昭62-39564

⑯ Int.Cl.¹C 07 D 207/38
209/34
307/32
307/83// A 61 K 31/34
31/40

識別記号

厅内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月20日

7242-4C
7306-4C
6640-4C
6640-4CAED
ADZ

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

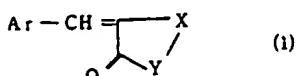
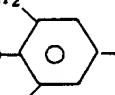
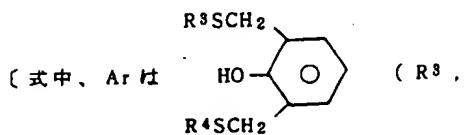
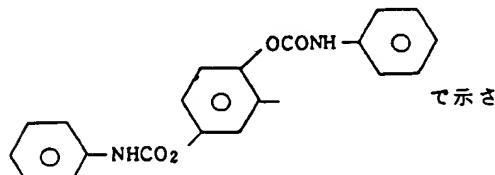
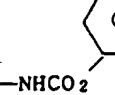
⑮ 発明の名称 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム
誘導体⑯ 特願 昭60-178357
⑯ 出願 昭60(1985)8月13日

⑯ 発明者	白石 忠義	高砂市西畠3丁目8番14号
⑯ 発明者	嶋田 善夫	加古川市加古川町河原321の2
⑯ 発明者	布施 佳秀	高砂市高砂町沖浜町2の63
⑯ 発明者	今井 直博	明石市太寺1-6-23
⑯ 発明者	山下 勝治	神戸市須磨区高倉台8-14-10
⑯ 発明者	山下 俊章	加古川市新神野8-16-1
⑯ 出願人	鐘淵化学工業株式会社	大阪市北区中之島3丁目2番4号
⑯ 代理人	弁理士 浅野 真一	

明細書

1. 発明の名称 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体れる置換フェニル基を表わし、Xは $-(CH_2)_2$ -を表わすか、または  を表わし、Y
は酸素原子またはNHを表わす。】

2. 特許請求の範囲

(1) 下記の一般式(1)で表わされる α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタムおよびその造塩可能なものの塩。(2) Arが  - (R³, R⁴は前記
R³SCH₂ に同じ)で表わされる置換フェニル基である特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその造塩可能なものの塩。R⁴はC₁~C₄のアルキル基を示す)または(3) Arが で表わされる置換フェニル基である特許請求
の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -
ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘
導体。

物の塩としては本発明の化合物と塩基から造塩可能な任意のものが対象となる。具体的には例えば(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジン等との塩がある。これらの塩を抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤として使用する場合には生理的に許容されるものを選ぶべきである。

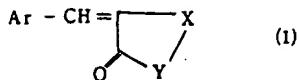
本発明による化合物の代表例をあげれば表1の様になる。

(以下余白)

表 1

化合物番号	Ar	X	Y	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元素分析					
						C		H		N	
						実験値	理論値	実験値	理論値	実験値	理論値
I		-CH2-CH2-	NH	C18H19NO2S2 309.45	189-192	58.58	58.22	6.25	6.19	4.31	4.53
II			NH	C19H19NO2S2 357.49	141-148	64.13	63.84	5.21	5.36	3.68	3.92
III		-CH2-CH2-	O	C25H20N2O8 444.45	165-165.5	67.28	67.56	4.48	4.54	6.48	6.30

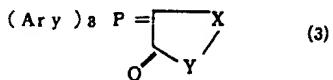
本発明の一般式(1)で表わされる化合物を合成する方法には次の様なものが挙げられる。例えば、
(a) 一般式(1)



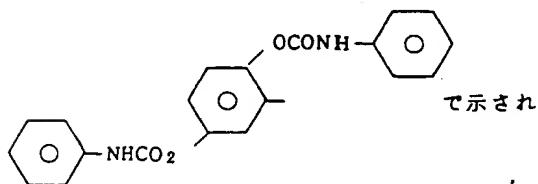
(Ar, X, Yは、いづれも前記に同じ)
で表わされる化合物は、O. Ister らの方法
[ヘルベティカ・キミカ・アクタ (Helv. Chim. Acta), 40, 1242 (1957)], G. A. Howie らの方法 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 17, 840 (1974)], H. Wamhoff らの方法 [シンセシス (Synthesis), 831 (1976)] 等に従つて、一般式(2)



(Ar は前記に同じ) で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(3)

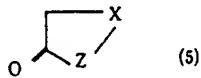


キル基を示す) で表わされるアシル基、またはトリアルキルシリル基を示す) で示されるか、または



る置換フェニル基を表わす)

で表わされるベンズアルデヒド類と、式(5)

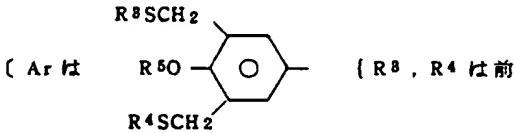


(Xは前記に同じ、Zは酸素原子またはNH、NH(COR⁷)(R⁷は水素またはC₁~C₄のアルキル基を示す)を示す) で表わされる化合物とを無触媒下に、或は酸または塩基を触媒として縮合することにより合成することができる。

触媒として用いる酸としては硫酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のプロトン

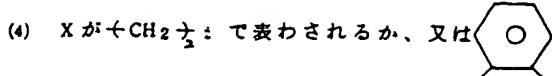
(ここで Ary はアリール基、X, Y は前記に同じ) で表わされるイリドとを反応させる事により合成することができる。本合成法は、いわゆるウイツティヒ反応を用いるものであるが、上記一般式(2)と反応させるイリドとしては上記の一般式(3)で表わされる化合物以外にトリアルキルホスフィン、トリアリールアルシンから誘導されるイリドも同様用いる事ができる。

(b) 前述の一般式(1)で表わされる化合物は、H. Zimmer らの方法 [ジャーナル・オブ・オルガニク・ケミストリー (J. Org. Chem.), 24, 28 (1959); ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Het. Chem.), 2, 171 (1965)] 等に従つて、一般式(4)



キル基を示す) で表わされるアシル基、またはトリアルキルシリル基を示す) で示されるか、または

酸類、三フッ化ホウ素等のルイス酸類を挙げることができる。触媒として用いることができる塩基としてはモノエタノールアミン、ピリジン、1,8-アザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の有機塩基；酢酸ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物が挙げられる。無触媒下或は使用した触媒により R⁵ のアルキル基、ベンジル基、アシル基またはトリアルキルシリル基が反応生成物内に残つている場合には、これら R⁵ を脱離する事により目的物を得る事ができる。R⁵ の脱離法としては、R⁵ がアルキル基である場合には、塩化アルミニウム等のハロゲン化アルミニウム、三臭化ホウ素、臭化水素等のハロゲン化水素等の酸を用いる開裂法、あるいはその他のエーテル開裂法がある。また R⁵ がベンジル基である場合には、前述のエーテル開裂法に加えてパラジウ

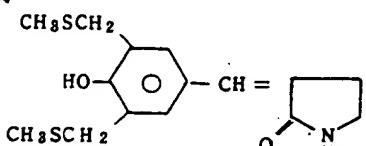


で表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその造塩可能なものの塩。

(5) Y が酸素原子で表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体およびその造塩可能なものの塩。

(6) Y が NH で表わされる特許請求の範囲第1項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクタム誘導体およびその造塩可能なものの塩。

(7) 式



で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項、第4項または第6項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体及びその塩。

て有用な α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体並びにその造塩可能なものの塩及びこれを有効成分とする抗菌剤並びにチロシンキナーゼ阻害剤に関するものである。

(従来の技術)

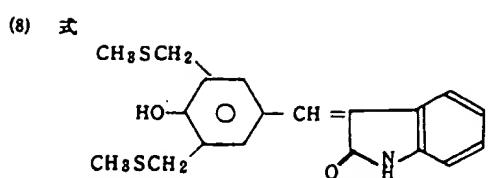
本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり本発明者らにより初めて合成されたものである。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、本発明による新規 α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体が、多く有機化合物の中間体として有用であり、かつそれ自体が抗菌作用並びにチロシンキナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

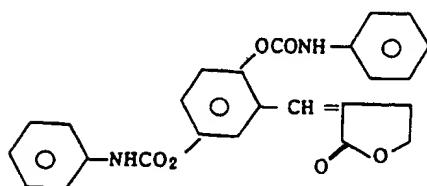
(問題点を解決するための手段及び作用効果)

本発明による新規化合物は下記の一般式(1)で表わされる α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトンまたは γ -ブチロラクタム誘導体およびその造塩



で表わされる特許請求の範囲第1項、第2項、第4項または第6項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体及びその塩。

(9) 式



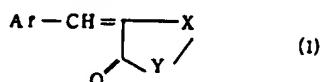
で表わされる特許請求の範囲第1項、第3項、第4項または第5項記載の α -ベンジリデン- γ -ブチロラクトン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

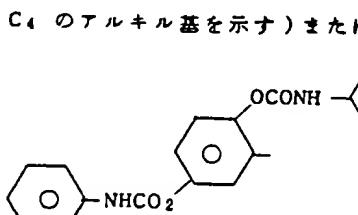
(産業上の利用分野)

本発明は、抗菌作用及びチロシンキナーゼ阻害作用を有し、また多くの有機化合物の中間体とし

可能なものの塩である。



(式中 Ar は (R³, R⁴ は C₁ ~ C₄ のアルキル基を示す) または



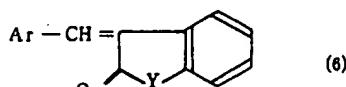
で示される

置換フェニル基を表わし、X は $-(\text{CH}_2)_2-$ を表わすか、または を表わし、Y は酸素原子または NH を表わす。)

本発明による一般式(1)で表わされる化合物のうち、フェノール性水酸基をもつ化合物は塩基と塩を形成することが可能であり、本発明による化

ム炭素等の貴金属触媒を用いる接触還元法等により脱離することができる。R₅がアシル基である場合には、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、あるいは水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物等の塩基を用いて加水分解する事により脱離することができる。R₅がトリアルキルシリル基である場合には、水、メタノール、酸またはフッ素イオン等により脱離することができる。またN-アシルラクタムを使用して反応させた場合、そのアシル基が生成物内に残っているときは、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等の塩基を用いて加水分解する事により脱離させ目的物を得る事ができる。

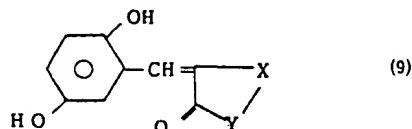
(c) 一般式(6)



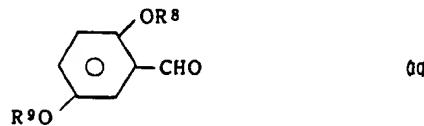
(Ar, Yは前記に同じ)

で表わされる化合物は、前述の一般式(2)で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(7)

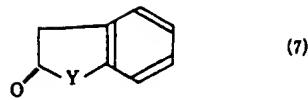
ズアルデヒドを前述の一般式(3)で表わされるイリドと前項(a)の様なウイツティヒ反応を用い反応させて得られる一般式(9)



で表わされる化合物、あるいは一般式(10)



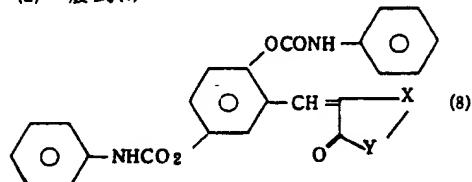
(R⁸, R⁹はC₁～C₈のアルキル基、ベンジル基、COR¹⁰(R¹⁰は水素またはC₁～C₃のアルキル基を示す)で表わされるアシル基またはトリアルキルシリル基を示す)で表わされるベンズアルデヒド類と前述の一般式(5)で表わされる化合物とを前項(b)の様な方法を用い、反応及びR⁸, R⁹の脱離を行う事によつて得られる前述の一般式(9)で表わされる化合物、或は2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドと前述の一般式(7)で表わされる化合



(Yは前記に同じ)

で表わされる化合物とを塩基触媒を用いて反応させる事により合成される。この反応は、いわゆるクネーフエナーゲル反応として知られている反応を用いるものであり、触媒として用いる事が出来る塩基としてはアンモニア、一級または二級アミンまたはそれらの塩がある。用いることができる塩基およびその塩の具体例を挙げれば、ビペリジン、ビロリジン、酢酸アンモニウム、酢酸ビペリジニウム等がある。

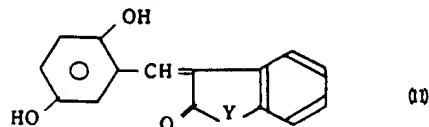
(d) 一般式(8)



(X, Yは前記に同じ)

で表わされる化合物は、2,5-ジヒドロキシベン

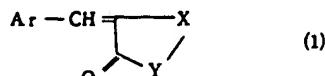
物とを前項(c)の様なクネーフエナーゲル反応を用い反応させる事により得られる一般式(11)



(Yは前記に同じ)

で表わされる化合物、以上これら一般式(9), (11)で表わされる化合物とフェニルイソシアナートとを無触媒下、酸又は塩基触媒下で反応させる事により得られる。触媒としている酸としては塩酸等のプロトン酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸類を挙げることができる。触媒として用いる事ができる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基、酢酸ナトリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩等が挙げられる。

本発明による一般式(1)



(Ar, X, Yは前記に同じ)

で表わされるα-ベンジリデン-アープチロラク

トンまたはアーブチロラクタム誘導体及びその塩は、抗酸剤並びにチロシンキナーゼ阻害剤として有効である。

化合物Ⅲの抗菌活性をペーパーディスク法で測定した。即ち各微生物 10^5 個/ ml を接種したミニラーマン・ヒントン・アガーパラル培地を調製し、その上に化合物Ⅲのエタノール溶液 (10mM) を添加後、風乾したペーパーディスクを置き、 33°C で 20 時間培養し、形成された生育阻止円の径を測定した。その結果バチラス・サブチリス PCI 219 に対し 1.4 mm 、スタフロコッカス・アウレウス に対し 1.5 mm 、キャンディダ・アルビキヤンス に対し 1.2 mm の阻止円を示し、本発明による化合物はグラム陽性菌及び酵母に対して有用である事がわかつた。

チロシンキナーゼは発癌機構に関与していることが知られており、チロシンキナーゼ阻害剤は制癌剤あるいは発癌防止剤として有用である可能性を示唆している。本発明の化合物によるチロシンキナーゼ阻害作用は S.Cohen らのチロシンキナ

ンキユベーションした。次いで [γ -放射線]ATP ($3000\text{Ci}/\text{mmol}$, $0.1\text{ }\mu\text{Ci}$) を添加し、最終 $70\text{ }\mu\text{l}$ とし、更に 0°C で 15 分間インキュベーション後、反応液 $50\text{ }\mu\text{l}$ をワットマン 3MM 沢紙に染みこませた後、直ちに 10% ドリクロロ酢酸 - 10mM ピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。澤紙を同液で充分に洗浄し、次いでエタノールで洗浄後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンターを用いて澤紙に残存する放射能を測定しこの値を A とした。同時に对照として、EGF を添加しない反応、試料を添加しない反応、及び EGF と試料とを添加しない反応を行い同様の測定を行い各 B, C 及び D とした。

チロシンキナーゼ阻害率は下記の式により求めた。

$$\text{阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{A - B}{C - D} \right) \times 100$$

表 2 に本発明による化合物のチロシンキナーゼ阻害作用を示す。この結果から本発明による化合物はチロシンキナーゼを強く阻害する事が分る。

ーゼ活性測定法 (ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー (J.Biol.Chem.) , 257, 1523 (1982)) を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A - 431 を牛胎児血清 10% ストレプトマイシン ($50\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$)、ペニシリン G (50 國際単位/ ml) 及びカナマイシン ($50\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$) を含有するダブルベッコ変法イーグル培地 [日本製薬] 中、 37°C 5% CO_2 条件下で培養した。得られた細胞を上記の S.Cohen らの方法に準じて処理し、上皮細胞増殖因子受容体 - チロシンキナーゼ複合体を含有する膜標品 (以下、膜標品と略記する)を得た。この膜標品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

$N - 2 - \text{ハイドロキシエチルビペラジノ}-N - 2 - \text{エタンスルホン酸緩衝液}$ (20 mM , pH 7.4), MnCl_2 (1 mM), 牛血清アルブミン ($7.5\text{ }\mu\text{g}$), 膜標品 (蛋白として $10\text{ }\mu\text{g}$) にジメチルスルホキシドに溶解した試料を加え、 0°C で 5 分間インキュベーション後、上皮細胞増殖因子 (以下、EGF と略記する) 100 ng を加え、 0°C で 15 分間イ

表 2

化合物	濃度 (μM)	阻害率 (%)
I	100	98
II	100	100
III	100	90

急性毒性

ICR 系雌性マウス (体重 $23 \sim 26\text{ g}$) を用い、1群 6 匹とした。化合物(I)~(III)を 0.2% ツイーン 80 を含む 2.5% アラビアゴム水溶液に懸濁したものを $0.1\text{ ml}/10\text{ g}$ 体重の割合で経口投与した。投与後 2 週間にわたり、一般症状を観察して死亡例 / 供試例数を求めて致死量 LD_{50} (mg/kg) を推定した。その結果、本発明の化合物(I)~(III)は 1000 mg/kg 投与でも死亡例が観察されず化合物(I)~(III)の LD_{50} は 1000 mg/kg 以上であると推察され、低毒性であることがわかつた。

調剤および投与量

本発明による抗酸剤またはチロシンキナーゼ阻害剤としては経口経腸または非経口的投与による

製剤のいずれをも選ぶことができる。具体的な製剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤、注射剤等を挙げることができる。本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の製剤の担体としては、経口、経腸、その他非経口的に投与するため適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤の割合は0.2~100%の間で変化させることができる。又、本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は、これと両立性の他の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

セチル-2-ピロリドン1.91gとを乾燥THF 1.5mlに溶解したものを、氷浴上で搅拌しながら加え、ゆっくり室温まで昇温後、4時間反応させた。反応終了後、冷却した反応液にメタノール5mlを加え、この混合物を冷水80mlに注ぎ入れた。これを6N硫酸でpH2IC調整し、クロロホルム30mlで4回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、晶析を行ない目的とする化合物Iを1.18g得た。

実施例2 化合物Iの合成

3.5-ジメチルチオメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.64gとオキシインドール2.00gとをエタノール80mlに溶解し、エタノールアミン0.2mlを加え、搅拌しながら16時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルを担体とし、クロロホルムを溶出液とするカラムクロマトグラフィーにより精製した。目的物質を含む画分を集めて溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて晶析を行ない目的とする化

本発明による抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な量は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の抗菌剤またはチロシンキナーゼ阻害剤は有効成分として1mg~5g、好ましくは3mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

(実施例)

次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例1 化合物Iの合成

水素化ナトリウム(油性、含有量60%)1.80gに窒素下、乾燥テトラヒドロフラン(THF)1.5mlを加え懸濁し、この懸濁液に4-ターシャリーピチルジメチルシリルオキシ-3.5-ジメチルチオメチルベンズアルデヒド5.35gと1-ア

合物IIを8.04g得た。

実施例3 化合物IIIの合成

α -(2.5-ジヒドロキシベンジリデン)-4-ブチロラクトン1.99gをジオキサン100mlに懸濁し、ピリジン5滴を加えた後、フェニルイソシアナート3.32gをジオキサン80mlに溶解した溶液を加え、7時間加熱還流した。冷却後、反応混合液に水を加えた後、エーテルにて抽出した。エーテルを留去した後、残渣をエタノールより晶析し、化合物IIIを1.35g得た。

特許出願人 鐘淵化学工業株式会社

代理人 井理士 浅野真一

手 続 補 正 書 (自 命)

昭和 61 年 3 月 29 日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年 3 月 29 日 特許出願番号 178357 号

2. 発明の名称 メーベンジウチン-1-ブチロラクトンまたは
-ブチロラクタム誘導体3. 補正をする者 特許出願人
事件との関係

住所 大阪市北区中之島三丁目2番4号

氏名(名称) (094) 錦陽化学工業株式会社

代表者 新納眞人

4. 代理人

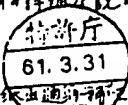
住所 大阪市西区京町堀1丁目13番2号
錦陽ビル5階

氏名 (6912) 弁理士 渋野 真一

5. 補正命令の日付

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明細書・各明細書の詳細な説明の欄



8. 補正の内容 明細書を別紙提出の補正了了。

ト. 同 17 頁 10 行 ~ 12 行

「バチラス・サブチリス」の次に
「(Bacillus subtilis)」を加入する。
「スタフィロコッカス・アウレウス」の次
に「(Staphylococcus aureus)」を加
入する。
「キヤンディダ・アルビキヤンス」の次に
「(Candida albicans)」を加入する。

チ. 同 17 頁 14 行

「有用」を「有効」に訂正する。

(1) 発明の詳細な説明の欄の補正

イ. 明細書 12 頁 3 ~ 4 行

「1,8-アザビシクロ」を「1,8-ジアザ
ビシクロ」に訂正する。

ロ. 同 14 頁末行

「で表わされる化合物は」の後に「次の様
な方法により合成される。即ち」を加入す
る。

ハ. 同 15 頁下から 4 行

「を用い、反応及び R⁸, R⁹」を「を用い
反応し、次いで R⁸, R⁹」に訂正する。

ニ. 同 16 頁 7 ~ 8 行

「反応させる事により得られる」を「反応
させる方法である」に訂正する。

ホ. 同 16 頁 8 行

「触媒としている酸」を「触媒として用い
る酸」に訂正する。

ヘ. 同 17 頁 8 行

「ペーパーディスク」の後に「(8 mm)」
を加入する。